

## **Rola genów *OPG*, *RANKL*, *RANK* w etiopatogenezie artropatii Charcota w cukrzycy**

Bożena Bruhn-Olszewska

Według raportów WHO, cukrzyca jest jedną z najpoważniejszych chorób dotykających obywateli państw rozwiniętych i rozwijających się, w tym około dwa miliony chorych w Polsce. Powikłania związane z cukrzycą prowadzą do powstania zespołów chorobowych, często zagrażających życiu pacjenta, z których jednym z poważniejszych jest artropatia Charcota. Wyniki badań nad chorobą uzyskane w ostatnich latach wskazują, iż przyczyn rozwoju artropatii Charcota należy upatrywać w zachwianiu równowagi stężeń cytokin *OPG*, *RANKL* i *RANK* w organizmie. Pomimo wielu doniesień o potencjalnym związku pomiędzy tymi cytokinami, a rozwojem artropatii Charcota, wciąż nie ma informacji na temat molekularnego mechanizmu prowadzącego do jej powstania. Co więcej, brakuje również informacji na temat czynników, warunkujących rozwój artropatii Charcota u osób z neuropatią cukrzycową.

Niedawne wyniki badań nad artropatią Charcota wskazują, iż czynniki genetyczne w postaci zmian sekwencji w genach *OPG*, *RANKL* i *RANK* mogą mieć znaczenie w rozwoju tej choroby. Opierając się na tych doniesieniach, zaprojektowałam i wykonałam kompleksową analizę genetyczną wariantów polimorficznych w genach kodujących wyżej wymienione cytokiny, w trzech grupach pacjentów: w grupie osób z artropatią Charcota (N=106), w grupie osób z neuropatią cukrzycową (N=77) i w grupie osób z cukrzycą (N=77). Analiza frekwencji alleli w wybranych pozycjach i frekwencji genotypów została dopełniona analizą nierównowagi sprzężeń, w celu określenia potencjalnych sprzężeń pomiędzy polimorfizmami wyżej wymienionych genów. Wyniki analizy genetycznej zostały zestawione z analizą stężeń białek *OPG* i *RANKL* w surowicy krwi.

Jak dotąd, najsilniejsza korelacja z artropatią Charcota została wykazana dla polimorfizmu *OPG* 1181G/C (rs2073618). Wyniki te są zgodne z rezultatami uzyskanymi przez inne, niezależne zespoły badawcze. Ponadto, moje badania wykazały związek pomiędzy polimorfizmami *OPG* 245T/G, 1217C/T i 6890A/C, a występowaniem neuropatii cukrzycowej lub artropatii Charcota. Dodatkowo, analiza pojedynczych polimorfizmów wykazała również

związek pomiędzy polimorfizmami *RANKL* 290C/T, 643C/T i 693G/C, a występowaniem neuropatii cukrzycowej i artropatii Charcota.

Analiza nierównowagi sprzężeń wykazała dla artropatii Charcota związek pomiędzy polimorfizmami *OPG* 245T/G i 1217C/T, *RANKL* 290C/T i 643C/T, *RANKL* 643C/T i 693G/C, a także potencjalny związek pomiędzy polimorfizmami *RANK* 575C/T i *RANKL* 643C/T. Pomiar stężenia białek *RANKL* i *OPG* wykazał podwyższony poziom obu cytokin w surowicy krwi pacjentów z artropatią Charcota, jednak poziom białka *RANKL* był wyższy u osób z neuropatią cukrzycową niż w grupie artropatii Charcota.

Wyniki mojej pracy wyznaczyły parametry genetyczne i biochemiczne, pozwalające zróżnicować grupę chorych z artropatią Charcota w stosunku do grup pacjentów z neuropatią cukrzycową i samą cukrzycą. Uzyskane dane wskazują na związek pomiędzy zmianami sekwencji w genach *OPG* i *RANKL* a poziomem kodowanych przez nie białek w surowicy krwi. Stąd też badania wymienionych polimorfizmów w genach *OPG*, *RANKL* i *RANK*, połączone z badaniem poziomu cytokin *OPG* i *RANKL* w surowicy krwi, może zostać wykorzystane w celach diagnostycznych, określających ryzyko wystąpienia artropatii Charcota u osób z neuropatią cukrzycową, bądź cukrzycą.